PARIJS

FACULTE DE MEDECINE DE SAINT-ANTOINE

46

ANNÉE 1973 THÈSE N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Agnès CARON, épouse DEVERGIE

Née le 19 février 1945, à Boulogne-Billancourt (Hauts-de-Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

GLOMERULITE SUBAIGUE MALIGNE APRES ABCES SOUS PHRENIQUE

EVOLUTION FAVORABLE SOUS TRAITEMENT FIBRINOLYTIQUE ET ANTICOAGULANT

Président : M. Gabriel RICHET, Professeur

PARIS — 1973

FACULTE DE MEDECINE DE SAINT-ANTOINE

ANNÉE 1973 THÈSE N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Agnès CARON, épouse DEVERGIE

Née le 19 février 1945, à Boulogne-Billancourt (Hauts-de-Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

GLOMERULITE SUBAIGUE MALIGNE APRES ABCES SOUS PHRENIQUE

EVOLUTION FAVORABLE SOUS TRAITEMENT FIBRINOLYTIQUE ET ANTICOAGULANT

Président : M. Gabriel RICHET, Professeur

PARIS — 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A notre Maître

Monsieur le Professeur Gabriel RICHET
Professeur de Néphrologie - Hôpital TENON

Qui nous a confié le sujet de cette thèse et en a accepté la présidence.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548022_0024

A Monsieur le Docteur Alain MEYRIER,

Nous lui devons l'essentiel du présent travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur Hassouna BEN AYED
Hôpital CHARLES NICOLLE - TUNIS,

Qui nous a chaleureusement accueillie dans son service.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A Madame le Docteur M.J. LARRIEU,

Nous lui devons toute la conduite du traitement anticoagulant et fibrinolytique.

Nous la remercions de son aide et de ses conseils.

A Madame le Docteur L. MOREL-MAROGER,

Nous lui devons les interprétations histologiques qui étayent cette thèse.

Sa collaboration nous a été précieuse.

A Mademoiselle BOIGEGRAIN,

A Mademoiselle BIZIEN,

pour l'aide qu'elles nous ont apportée
et leur gentillesse.

Aux Laboratoires CHOAY,

qui ont fourni la STREPTOKINASE et nous
ont aidée dans la réalisation de ce
travail.

OBSERVATION CLINIQUE

Jean Jacques FEM... 17 ans, est hospitalisé dans le Service de Néphrologie de l'Hôpital TENON le 19 décembre 1968. L'étude des antécédents avant juin 1968 ne révèle rien de notable. L'histoire de la maladie commence le 21 juin 1968 par un traumatisme abdominal avec plaie du foie; le 22 juin est évacué chirurgicalement un hématome de la face inférieure du foie. A partir de ce moment, l'observation peut être divisée en trois périodes.

La première période (cf. tableau n° 1), caractérisée par la persistance d'une suppuration sous phrénique, se termine par l'apparition d'un syndrome de néphropathie glomérulaire d'allure maligne.

De la fièvre apparaît le lendemain de l'intervention, atteint 39° le cinquième jour et est accompagnée d'une hyperleucocytose; la température s'abaisse le 7 juillet au moment de l'administration simultanée de COLISTINE et de PREDNISONE. Dès l'arrêt de ce traitement, 8 jours plus tard, une fièvre oscillante réapparaît et, le 26 juillet, un volumineux abcès sous-phrénique de la face postérolatérale du lobe droit du foie est évacué chirurgicalement. Les suites opératoires immédiates sont marquées par l'apparition d'hématuries et d'une infection urinaire, consécutives à un sondage vésical par une sonde laissée 5 jours en place. A cette époque, la pression artérielle est toujours normale; il n'y a pas de protéinurie; une urographie intraveineuse le 13 août 1968 est normale.

Le 20 août apparaissent des douleurs abdominales et un syndrome subocclusif; une rétention d'urine nécessite des sondages vésicaux quotidiens pendant 5 jours ramenant des urines sanglantes; il existe une fébricule, une hyperleucocytose à 17 000 et une infection urinaire à proteus. Le 30 août apparaissent un oedème du visage et une volumineuse ascite. Le 1er septembre, pour la première fois, on relève un chiffre tensionnel anormal

à 15/8; le lendemain, la pression artérielle est à 18/10 et à 20/12 une semaine plus tard. L'urée sanguine est normale. Les protides totaux sont mesurés à 62 grammes par litre mais on ignore le chiffre de la protéinurie. Le malade est traité pendant une dizaine de jours par la perfusion de culots globulaires et de flacons d'albumine humaine. Le 6 septembre, l'abcès sous-phrénique résiduel s'ouvre spontanément dans le colon avec émission de selles sanglantes; de ce drainage spontané peut être datée la fin de l'infection intrapéritonéale qui a duré en tout dix semaines.

Jusqu'au 24 septembre, l'état clinique paraît s'améliorer : la température est normale, même après l'arrêt des antibiotiques, l'ascite se résorbe, il persiste cependant une hypertension artérielle entre 14/10 et 16/11 et une hyperleucocytose à 18 000.

La situation clinique s'aggrave de nouveau le 25 septembre 1968 : douleurs abdominales, vomissements, hématurie macroscopique permanente. Le 11 octobre, les oedèmes sont généralisés, une protéinurie à 2,30 grammes par litre et une hypoprotidémie franche sont consignées, la pression artérielle est à 19/13; l'hématurie macroscopique persiste jusqu'au 1er novembre environ; les dosages de l'urée sanguine et les urographies sont, en revanche, normaux. Le 28 novembre 1968, le malade, toujours hypertendu, souffrant de céphalées et de vomissements, est brusquement atteint d'une surdité droite avec sifflements d'oreille et vertiges rotatoires; la pression artérielle est à 18,5/13 et il existe une rétinopathie majeure avec oedème papillaire.

Le 19 décembre 1968, le malade est confié au Service de Néphrologie de l'Hôpital TENON où il est hospitalisé jusqu'au 22 février 1969. Cette période est celle de l'élaboration du diagnostic (cf. tableau n° 2).

A l'entrée dans le Service, l'examen clinique révèle une hypertension artérielle dont les chiffres varient entre 15/10 et 18/13. Il existe des signes radiologiques et électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche. Surtout, l'examen du fond d'oeil révèle des hémorragies, des exsudats superficiels et profonds et une stase papillaire. Cette hypertension semble donc d'allure maligne. Il n'existe pas d'oedèmes mais on met en évidence un syndrome de néphropathie glomérulaire sévère avec syndrome néphrotique biologique et hématurie microscopique très abondante. L'urographie intraveineuse et les tomographies rénales sont normales; l'artériographie ne décèle aucune anomalie des vaisseaux; une cavographie en flux libre écarte l'hypothèse de thrombose; une étude de la coagulation ne montre qu'une augmentation du nombre des plaquettes et du taux de fibrinogène ainsi qu'une hyperagrégabilité plaquettaire; une biopsie musculaire ne décèle aucune lésion d'angéite nécrosante. Une ponction biopsie rénale percutanée puis une biopsie chirurgicale sont pratiquées le 2 et le 17 janvier 1969; cet examen histologique permet d'étudier 77 glomérules. L'analyse des lésions est faite en microscopie optique et en immunofluorescence (cf. comptes rendus histologiques et tableau n° 8).

Du 19 décembre 1968 au 22 janvier 1969, on observe l'apparition très rapide d'une insuffisance rénale : l'urée est à 1,50 gramme par litre et la créatinine à 20 milligrammes mais les clearances de ces corps chutent respectivement à 10 millilitres par minute et à 40 millilitres par minute. Devant cette évolution rapidement défavorable et l'aspect des lésions histologiques rénales, on décide d'entreprendre un traitement par les anticoagulants et la streptokinase.

La troisième période est celle du traitement de cette glomérulonéphrite subaiguë, anatomiquement sévère, biologiquement et cliniquement maligne.

On entreprend d'abord le 24 janvier 1969 une héparinothérapie continue à 300 milligrammes par 24 heures permettant

d'obtenir une franche hypocoagulabilité. Au bout de 18 jours, on entreprend pendant 3 jours, du 11 au 14 février 1969, un traitement par la STREPTOKINASE avec des doses supérieures à 1 million d'unités par jour (cf. tableau n° 3), efficace comme le prouvent les contrôles de coagulation (cf. tableaux n° 4 et n° 5). On reprend l'héparinothérapie pendant 4 jours puis on passe à un traitement par les Antivitamines K le 17 février 1969.

Pendant ce traitement, la fonction rénale se stabilise et même s'améliore quelque peu (cf. tableau n° 6); l'azotémie est de 1 gramme par litre avec une clearance de 20 millilitres par minute alors que la clearance de la créatinine est de 60 millilitres par minute. Le malade quitte le service le 22 février 1969.

A partir de ce moment, l'évolution et le traitement vont être suivis de façon régulière (cf. tableau n° 7).

Le traitement anticoagulant par les Antivitamines K est ininterrompu de février à octobre 1969; il est repris en novembre 1970 sur les données de la biopsie rénale; ce traitement prolongé permet l'obtention de taux de prothrombine entre 20 et 40%; on lui adjoint un traitement antibiotique intermittent pour stériliser les urines.

L'amélioration est remarquable : l'insuffisance rénale et le syndrome néphrotique disparaissent complètement, l'urée ne dépasse pas 0,40 gramme par litre, la créatinine 10 milligrammes par litre, les protides sont stables entre 65 et 70 grammes par litre. La pression artérielle s'est normalisée avec rétrocession complète des lésions rétiniennes. Par contre, persiste un syndrome de néphropathie glomérulaire avec protéinurie permanente de 1 à 2 grammes par 24 heures et hématurie microscopique de 10 à 20 000 hématies par minute. Enfin, l'évolution histologique est suivie par 4 biopsies rénales successives (cf. comptes rendus histologiques et tableau n° 8).

Lors de la dernière hospitalisation en novembre 1971, le malade a une pression artérielle à 10/6 avec fond d'oeil normal, sa fonction rénale est stable avec urée à 0,30 gramme par litre, créatinine à 9 milligrammes par litre et clearance de ce corps à 125 millilitres par minute; ionogramme, numération et sédimentation globulaire sont normaux; dans les urines, on note une protéinurie de 0,60 gramme par 24 heures avec hématurie chiffrée à 19 000 hématies par minute; les urines sont stériles; l'urographie intraveineuse montre des reins dont la sécrétion, la taille et les contours sont normaux.

Le 10 novembre 1971 est effectuée une ponction biopsie rénale (la cinquième depuis le début de la maladie) dont les résultats figurent plus loin. Malgré la persistance de lésions histologiques, on décide de cesser à partir de ce moment toute thérapeutique anticoagulante.

Le patient est réexaminé en avril 1972 : son état clinique est normal, la fonction rénale inchangée, la protéinurie est mesurée à 2 grammes par 24 heures et le débit minuté des hématies est à 4 000 H/m.

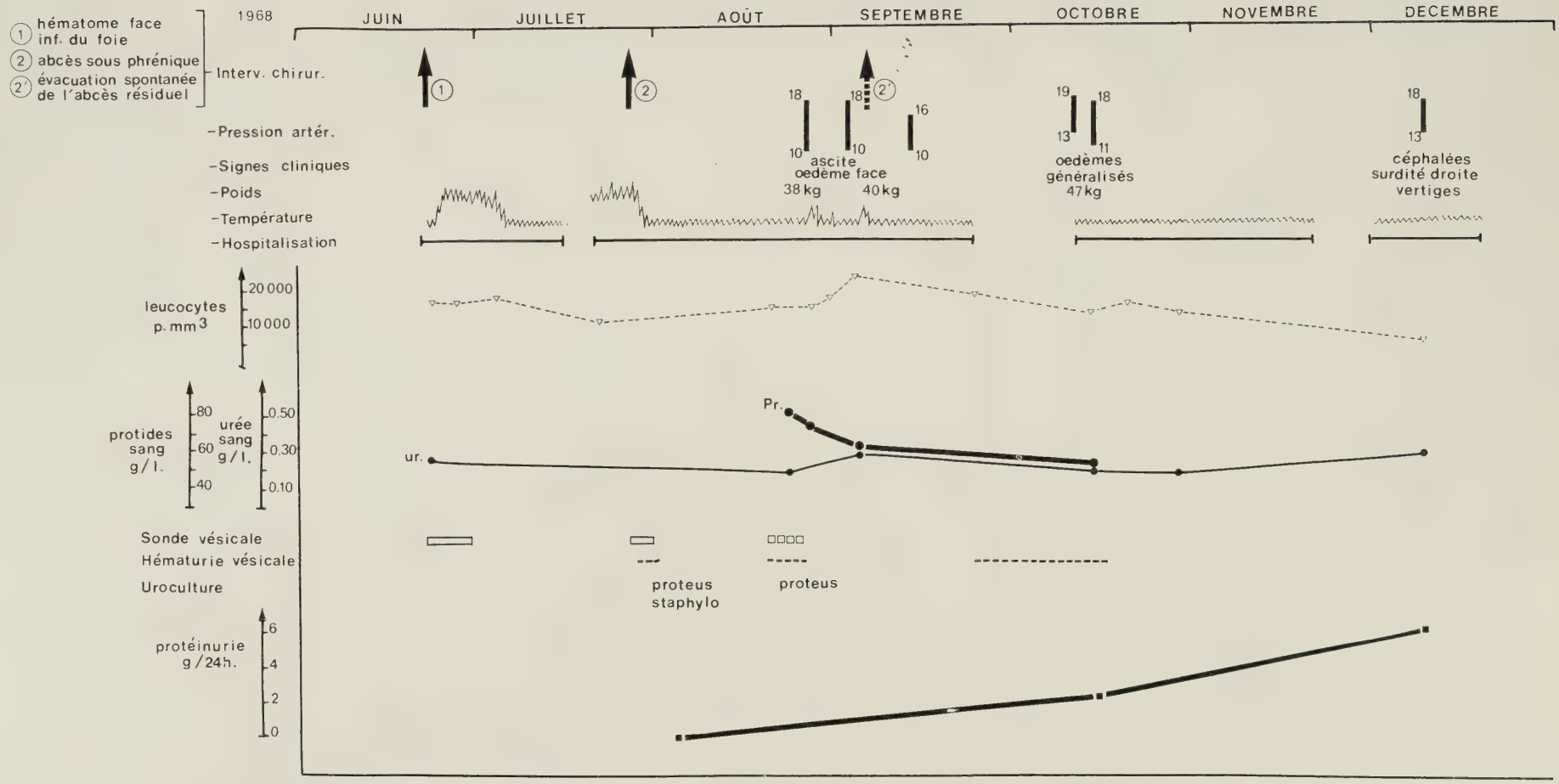

① hématome face inf. du foie
② abcès sous phrénique
②' évacuation spontanée de l'abcès résiduel
1968
JUIN
JUILLET
AOÛT
SEPTEMBRE
OCTOBRE
NOVEMBRE
DECEMBRE
Interv. chirur.
-Pression artér.
-Signes cliniques
-Poids
-Température
-Hospitalisation
18
10
18
10
2'
16
10
ascite
oedème face
38 kg
40 kg
19
13
18
11
oedèmes généralisés
47 kg
18
13
céphalées
surdité droite
vertiges
leucocytes p. mm3
20 000
10 000
protides sang g/l.
80
60
40
urée sang g/l.
0.50
0.30
0.10
Pr.
ur.
Sonde vésicale
Hématurie vésicale
Uroculture
proteus staphylo
proteus
protéinurie g/24h.
6
4
2
0

Tableau n° 1

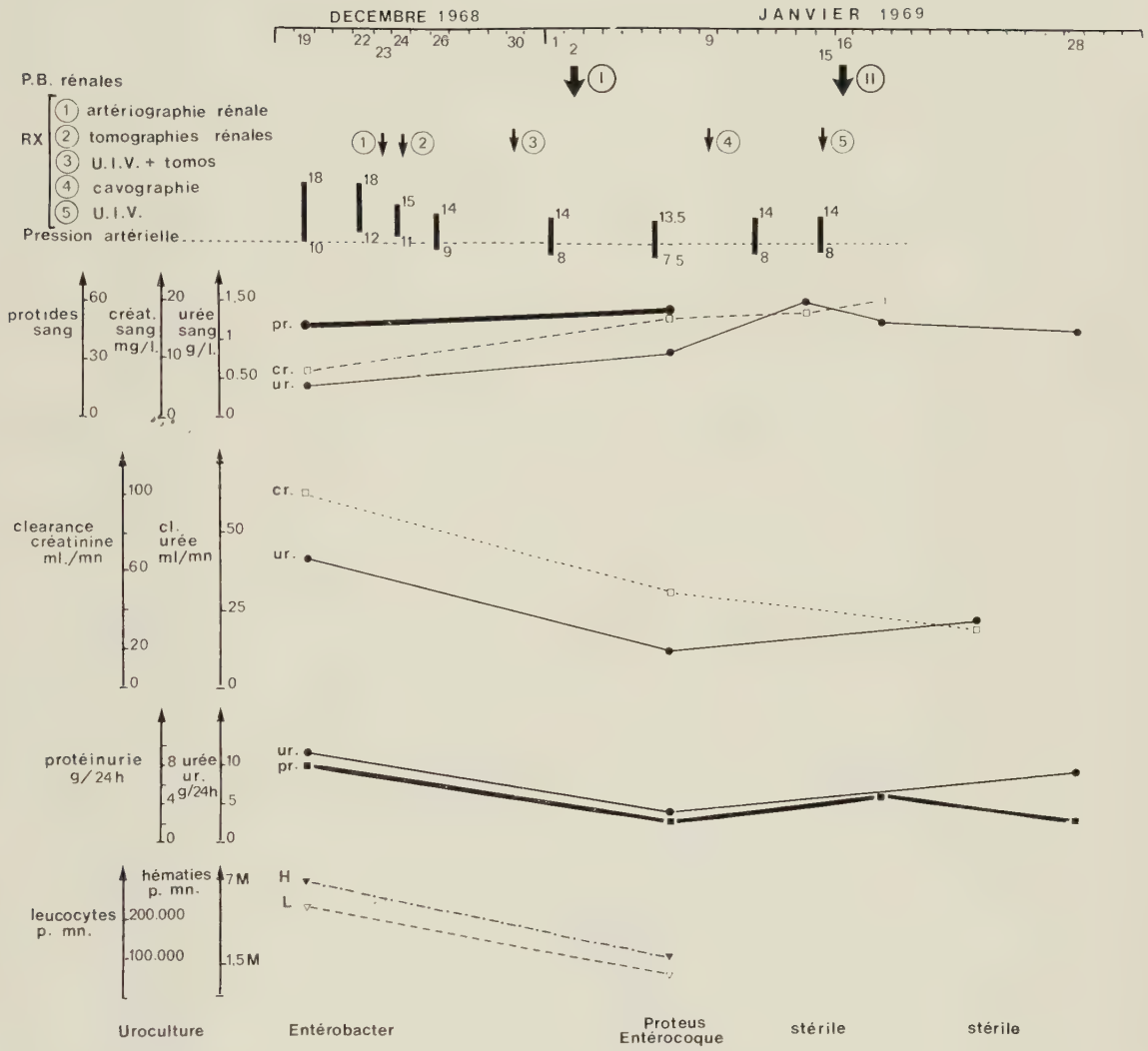

DECEMBRE 1968
JANVIER 1969
19 22 23 24 26 30 1 2 9 15 16 28
P.B. rénales
RX
1 artériographie rénale
2 tomographies rénales
3 U.I.V. + tomos
4 cavographie
5 U.I.V.
Pression artérielle
protides sang
créat. sang mg/l.
urée sang g/l.
pr.
cr.
ur.
clearance créatinine ml./mn
cl. urée ml/mn
protéinurie g/24h
urée ur. g/24h
hématies p. mn.
leucocytes p. mn.
H
L
Uroculture
Entérobacter
Proteus Entérocoque
stérile
stérile

Tableau n° 2

T A B L E A U N° 3

TEST DE TOLERANCE A LA STREPTOKINASE (Temps de lyse)

Détermination de la dose nécessaire de streptokinase (S K)

S K (en unité/ml)		200	100	50	25	12,5
Avant traitement le 19.2.1969	Temps de lyse (en minutes)	2'	3'15"	5'30"	9'	> 30'
9 jours après le début du traitement le 20.2.1969		4'	> 10'	> 10'	> 10'	> 30'

TABLEAU N° 4

DATE	HEURE	TRAITEMENT	TESTS	TEMOIN	MALADE	TEMOIN + MALADE
3.1.69			Fibrinogène (g/l)		6 g	
			T. Thrombine (sec)		17 "	
10.2.69			Fibrinogène		4 g	
			Proactivateur (%) (= Plasminogène)		100 %	
11.2.6	9h	S K : 200 000 u en 30 mn (dose calculée d'après test de tolérance à S K in vitro)				
	9h30	S K : 50 000 h/heure + Héparine : 150 mg/24 h + Hémisuccinate d'Hydrocortisone: 100 mg/24 h				
	11h30		T. Coag. sang total (min.)		10'	
			Aspect caillot		Bon émiettement partiel en 4 heures	
			Lyse sang total			
			T. Thrombine	8"	12 "	
				14"	22 "	
			T. Reptilase (sec)	21"	51"	
			Fibrinogène	2,50 - 4 g	2,30 g	
			Lyse Plasma (heures)	> 24 h	> 24 h	> 24 h ?
			Lyse euglobuline (heures)	7 h	7 h	7 h ?

T A B L E A U N° 4 (Suite)

DATE	HEURE	TRAITEMENT	TESTS	TEMOIN	MALADE	TEMOIN + MALADE
	20 h	S K : 50 000 u/ heure				
13.2.69	9h30		T. Coag. sang total		12' - 15'	
			Aspect caillot		Bon	
			T. Thrombine	16"	30"	
			T. Reptilase	18"	25"	
			Fibrinogène		2,6 g	
			Lyse Plasma	> 6 h	> 6 h	> 6 h
			Lyse Euglobuline	4 h	30 '	8 '
			Proactivateur		3 %	
	24 h	Arrêt Strepto-kinase				
14.2.69	9h30		T. Coag. sang total		12 '	
			Aspect caillot		Bon	
			T. Thrombine	14"	24 "	
			Treptilase	18"	24 "	
			Fibrinogène		2,3 g	
			Lyse Plasma	> 12 h	> 12 h	> 12 h
			Lyse Euglobine	> 4 h	1 h 50	2 h
			Proactivateur		16 %	

TABLEAU N° 4 (Suite)

DATE	HEURE	TRAITEMENT	TESTS	TEMOIN	MALADE	TEMOIN + MALADE
			Proactivateur	100%	# 5%	
	18h	S K : 100 000 u/ heure				
	21 h		T. Coag. sang total		12' - 15'	
			Aspect caillot		Bon	
			Lyse sang total		Emiettement en 1 h.	
			T. Thrombine	14"	60"	
			T. Reptilase	24"	60"	
			Fibrinogène		1,60 g	
			Lyse Plasma	> 12 h	> 12 h	> 12 h
			Lyse Euglobuline	> 12 h	> 12 h	> 12 h
			Proactivateur		< 1 %	
	24 h	S K : 75 000 u/ heure				
12.2.69	9h30		T. Coag. sans total		15'	
			Aspect caillot		Bon	
			Lyse sang total		Emiettement en 2 h	
			T. Thrombine	14"	27"	
			T. Reptilase	18"	30"	
			Fibrinogène		2 g	
			Lyse plasma	> 12 h	> 12 h	1 heure
			Lyse Euglobuline	> 4 h	45 '	6 h 30
			Proactivateur		# 1%	
	16h30		T. Coag. sang total			
			Aspect caillot		Mauvais	
			T. Thrombine	14"	3' (min.)	
			T. Reptilase	19"	25"	
			Fibrinogène		2,50 g	
			Lyse Plasma	-	-	-
			Lyse Euglobuline	4 h	1 h 20	10'
			Proactivateur		1 %	

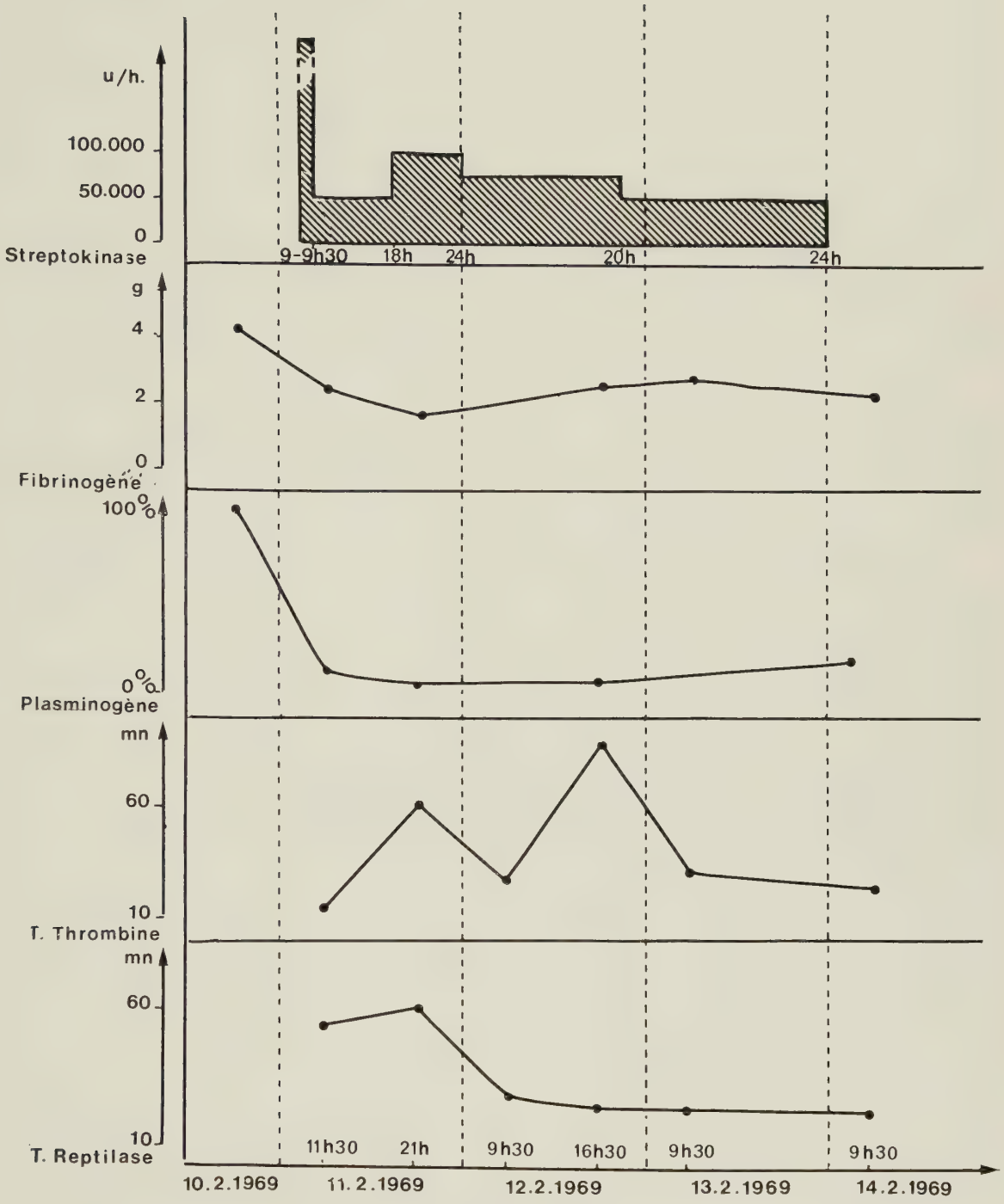

u/h.
100.000
50.000
0
Streptokinase
9-9h30
18h
24h
20h
24h
g
4
2
0
Fibrinogène
100%
0%
Plasminogène
mn
60
10
T. Thrombine
mn
60
10
T. Reptilase
11h30
21h
9h30
16h30
9h30
9h30
10.2.1969
11.2.1969
12.2.1969
13.2.1969
14.2.1969

Tableau n° 5

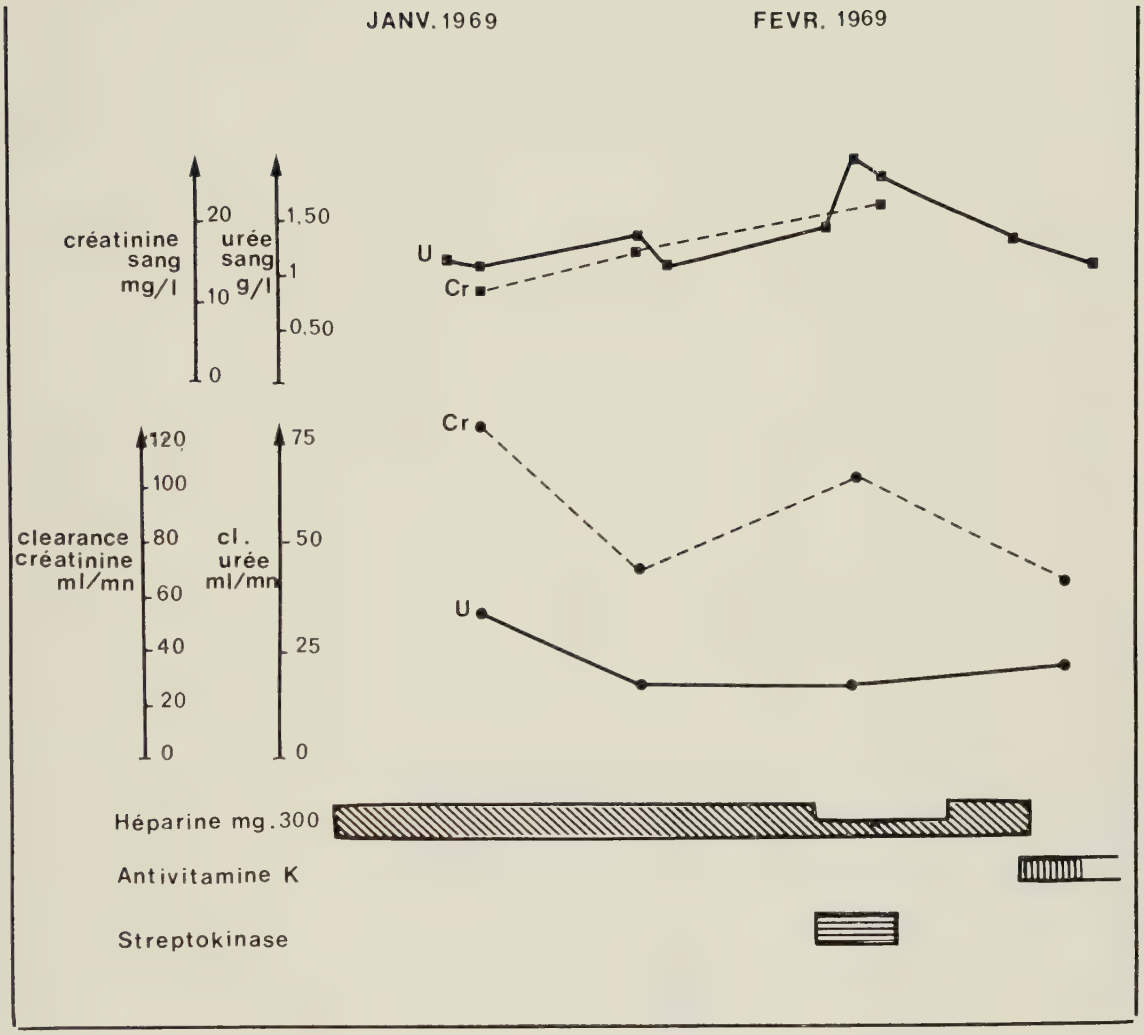

JANV. 1969
FEVR. 1969
créatinine sang mg/l
20
10
0
urée sang g/l
1,50
1
0,50
U
Cr
clearance créatinine ml/mn
120
100
80
60
40
20
0
cl. urée ml/mn
75
50
25
0
Cr
U
Héparine mg. 300
Antivitamine K
Streptokinase

Tableau n° 6

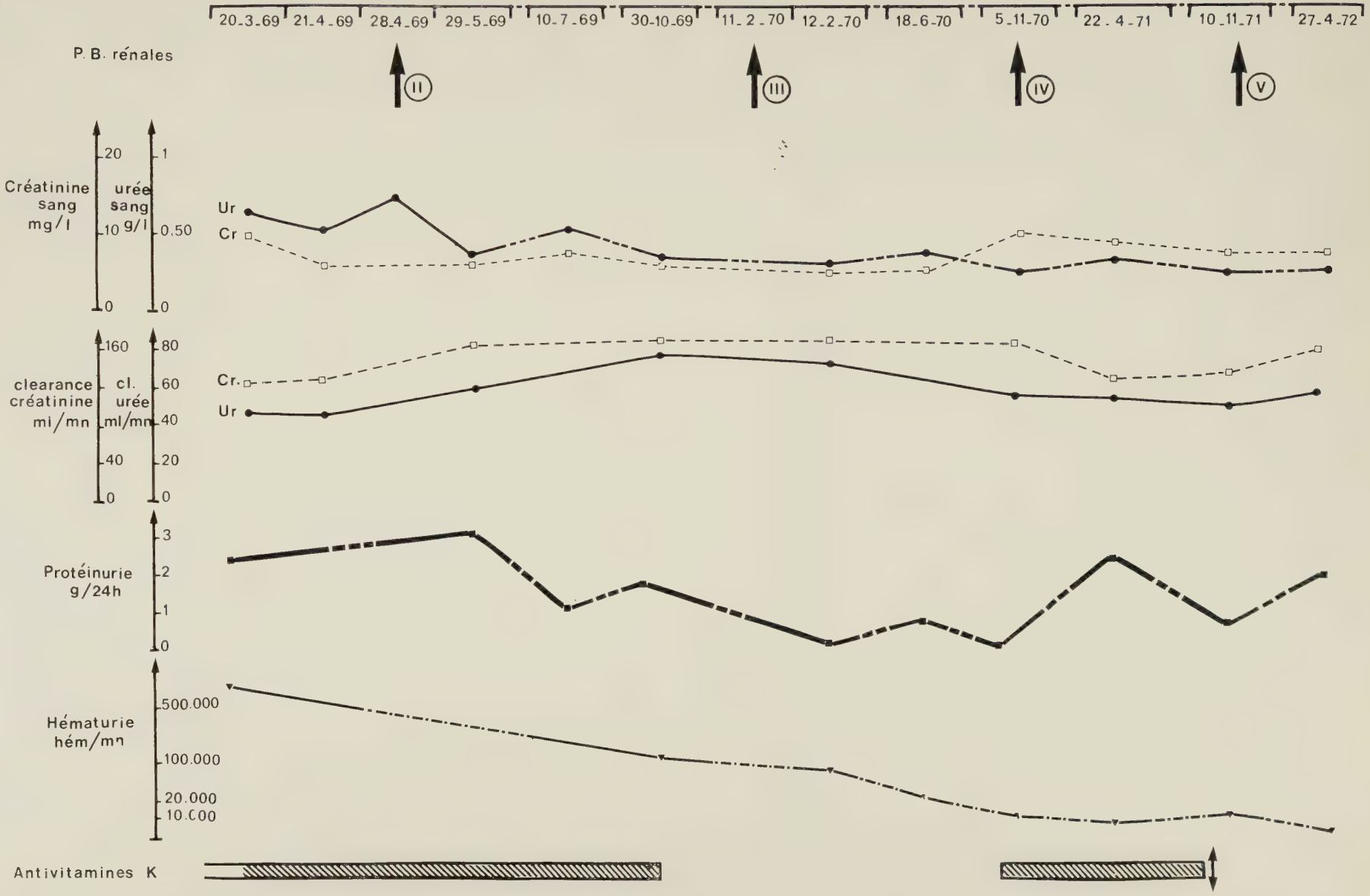

20-3-69
21-4-69
28-4-69
29-5-69
10-7-69
30-10-69
11-2-70
12-2-70
18-6-70
5-11-70
22-4-71
10-11-71
27-4-72
P. B. rénales
II
III
IV
V
Créatinine sang mg/l
urée sang g/l
20
10
0
1
0,50
0
Ur
Cr
clearance créatinine ml/mn
cl. urée ml/mn
160
40
0
80
60
40
20
0
Cr.
Ur
Protéinurie g/24h
3
2
1
0
Hématurie hém/mn
500.000
100.000
20.000
10.000
Antivitamines K

Tableau n° 7

COMPTES RENDUS HISTOLOGIQUES

BIOPSIE RENALE n° 1 : le 2 janvier 1969

Biopsie ayant ramené un volumineux fragment de parenchyme rénal contenant essentiellement de la médullaire et un petit fragment de corticale.

Sept glomérules sont visibles dont trois sont en pains à cacheter; les autres sont le siège d'une prolifération endocapillaire avec sclérose déjà sévère du floculus et il existe des croissants épithéliaux en voie de fibrose. Il n'a pas été vu de nécrose fibrinoïde. Dans deux glomérules, on constate la présence de petits dépôts fibrinoïdes dits "chapeaux ~~rouges~~".

L'interstitium de la corticale est le siège d'une importante sclérose contenant des infiltrats cellulaires peu abondants. Quelques tubes contiennent des cylindres protéiques. Un cylindre cellulaire est visible.

Il n'existe aucune infiltration cellulaire dans la médullaire et d'exceptionnels cylindres protéiques y sont visibles. Les artères sont normales.

BIOPSIE RENALE n° 1 bis : le 17 janvier 1969

Biopsie ayant ramené un très volumineux fragment de corticale contenant environ 70 glomérules. Une dizaine sont transformés en pains à cacheter d'aspect récent. Dans les trois quarts des glomérules restants, existent des croissants déjà fibreux occupant une partie limitée de l'espace urinaire avec synéchie floculocapsulaire. Il n'y a pas de nécrose visible. Dans tous les floculus, on constate une prolifération endocapillaire, d'intensité modérée, avec réduction des lumières vasculaires. Il n'a pas été vu de polynucléaires dans la prolifération. Les lésions sont d'intensité inégale; dans une dizaine de glomérules qui ne renferment pas de croissants, elles sont modérées et il n'y a aucune réduction des lumières. Deux anses glomérulaires contiennent des petits thrombus hyalins.

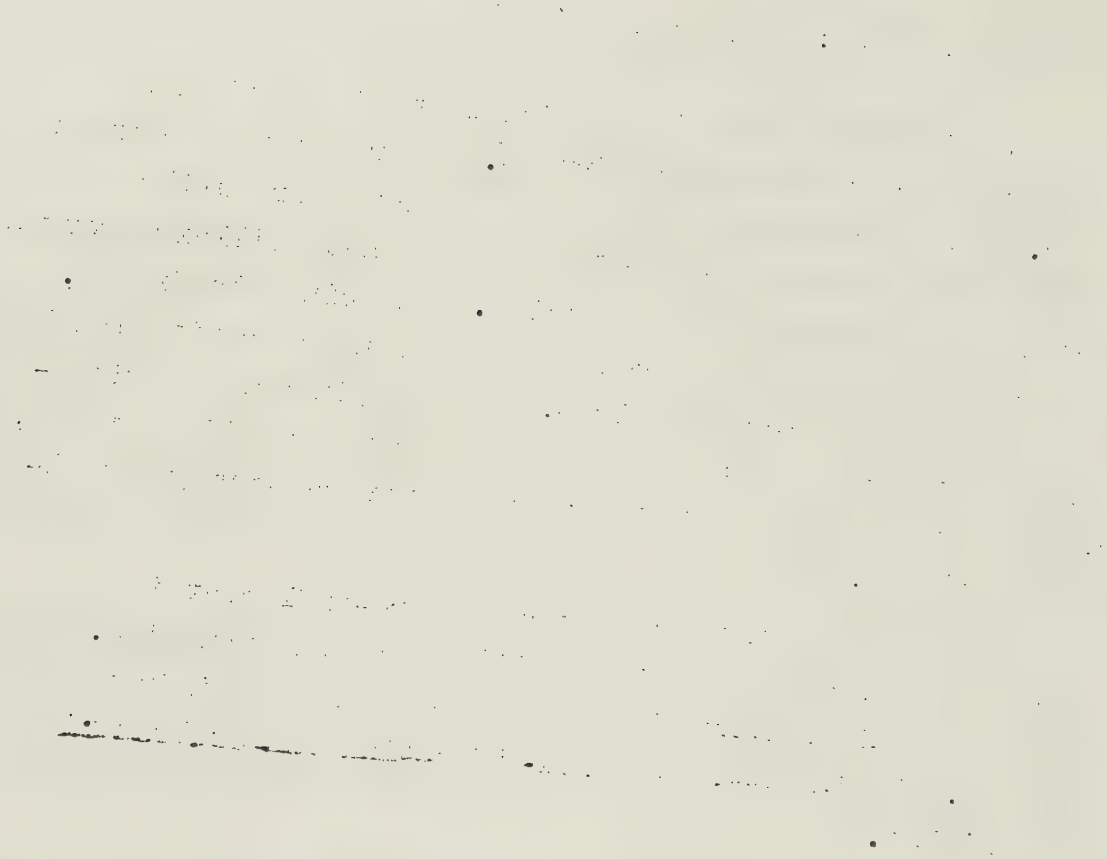
L'interstitium qui est discrètement oedémateux dans son ensemble contient une zone cellulaire dense renfermant des polynucléaires et plusieurs amas mononucléés. Dans cette zone, il existe des cylindres cellulaires dans quelques tubes. On constate ailleurs l'existence de quelques foyers d'atrophie tubulaire. Quelques cylindres hématiques sont visibles.

Artères et artérioles ne sont pas lésées.

BIOPSIE RENALE n° 2 : le 28 avril 1969

Biopsie ayant ramené deux fragments de corticale contenant une trentaine de glomérules. Quatre sont en pains à cacheter. Les autres sont le siège de lésions irrégulières consistant en des foyers de prolifération endocapillaire souvent lobulaire avec hyalinisation associée. Dans cinq glomérules, on constate la présence de croissants fibreux de petite taille avec synéchies floculocapsulaires. Dans la plupart des glomérules, il est à noter que les lumières sont perméables et que, donc, les lésions ont beaucoup régressé par rapport au prélèvement précédent.

On observe plusieurs foyers scléro-inflammatoires de l'interstitium : atrophie et dédifférenciation tubulaire. De nombreuses sections tubulaires contiennent des cylindres hématiques. Il n'existe aucune modification des artères ni des artérioles.



BIOPSIE RENALE n° 3 : le 11 février 1970

Biopsie ayant ramené un volumineux fragment de corticale contenant 21 glomérules. Le tiers d'entre eux est d'apparence presque normale; on note simplement une discrète hypertrophie du tissu intercapillaire. A l'opposé, sept glomérules sont en pain à cacheter soit contenant encore quelques noyaux, soit d'aspect ancien ne renfermant plus de noyaux. Enfin, les glomérules restants sont le siège de lésions focales scléreuses consistant en des foyers de hyalinisation avec synéchies floculocapsulaires scléreuses.

L'interstitium renferme des foyers scléro-inflammatoires très denses contenant de nombreuses cellules inflammatoires poly et lymphomononucléées. Ces foyers scléro-inflammatoires sont séparés par des intervalles complètement sains où les tubes sont normaux, alors que dans les zones altérées de l'interstitium les tubes sont totalement détruits et ont des vitrées épaissies.

Il n'existe pas de lésions artérielles.

BIOPSIE RENALE n° 4 : le 5 novembre 1970

Biopsie ayant ramené deux fragments de corticale dont treize glomérules sont visibles. Trois ou quatre d'entre eux sont en pains à cacheter. Dans les autres, on note des lésions hétérogènes. Le plus altéré des glomérules contient un foyer de nécrose fibrinoïde d'aspect récententouré d'un volumineux croissant épithélial et de débris nucléaires; dans ce même glomérule, il existe une zone de prolifération endocapillaire. Dans les autres glomérules, les lésions sont beaucoup moins sévères : on note une hypertrophie mésangiale diffuse avec faible prolifération également mésangiale et il semble exister des dépôts dans le tissu mésangial dont l'identification ne peut être faite en microscopie optique. Les parois sont d'aspect normal après imprégnation réticulinique. Un glomérule renferme une synéchie partielle floculocapsulaire fibreuse.

Le tissu interstitiel renferme des foyers scléreux et des zones inflammatoires qui sont de petite taille et prédominent autour des glomérules les plus atteints et des pains à cacheter. Les tubes ne sont altérés que dans les zones où l'interstitium est lésé; ils ont alors des vitrées épaissies et un épithélium atrophié.

Les artères sont d'apparence normale.

BIOPSIE RENALE n° 5 : le 10 novembre 1971

Biopsie ayant ramené un fragment de médullaire et de corticale contenant 7 glomérules dont deux sont en pains à cacheter d'aspect ancien. Dans les autres, on note une hypertrophie mésangiale sévère sans prolifération cellulaire significative. Dans deux glomérules, existent des synéchies floculocapsulaires d'apparence ancienne.

Le tissu interstitiel dans la corticale est fibreux et renferme quelques cellules inflammatoires.

Les tubes ne sont pas lésés de façon significative. Les artères sont normales.

T A B L E A U N° 8

J. J. FEM.

Immunofluorescence

Immuns / Sérums \ Biopsies	17.1.1969	28.4.1969	11.2.1970	10.11.1971
Antifibrinogène	++++ -Parfois linéaire parfois irrégulière -Diffuse sur les pains à cacheter	++ En périphérie de deux glomérules sur des croissants	+++ Intercapillaire diffuse	++++ Diffuse le long des parois et dans le mésangium de tous les glomérules
Anti IgG	+++ Linéaire, diffuse sur toutes les parois	0	+ Faible fixation mésangiale diffuse	++ Fixation granuleuse mésangiale et pariétale
Anti IgA	++++ Intercapillaire diffuse	++ Faible fixation sur quelques anses	+++ Fixation intercapillaire diffuse	+++ Diffuse, mésangiale et pariétale
Anti IgM	0	+ Focale sur quelques dépôts endomenbraneux	0	0
Anti B1A-B1C	++++ -Linéaire, diffuse sur la plupart des anses, granuleuse sur certaines -Quelques mottes mésangiales	++++ Très abondante sur 1/4 des glomérules	+ Faible, mésangiale diffuse	+++ Granuleuse, diffuse, irrégulière en grosses mottes
Anti C'4				0

C O M M E N T A I R E S

La présente observation est singulière à plusieurs égards :

1° - Son cadre nosologique est voisin cliniquement de celui des "glomérulites subaigues malignes" ou "glomérulonéphrites rapidement progressives" des auteurs anglo-saxons. Cependant, si l'étude en microscopie optique est à peu près compatible avec ce diagnostic, l'aspect observé en immunofluorescence et suivi par des biopsies itératives est très inhabituel.

2° - La cause et le mécanisme de cette néphropathie glomérulaire méritent d'être discutés. Il semble exister une filiation chronologique très nette entre une suppuration intra-péritonéale prolongée et l'éclosion de la glomérulite. Ceci rappelle des observations de la littérature où une glomérulonéphrite d'évolution subaiguë a succédé à une septicémie à germes banals, mais cette ressemblance n'est que superficielle puisqu'ici le processus pathogène semble suivre son cours après l'éradication du foyer infectieux.

3° - La mise en oeuvre d'un traitement fibrinolytique puis anticoagulant a marqué un tournant dans l'évolution de la maladie rénale. Là encore pourtant, l'étude attentive de biopsies rénales itératives tempère l'optimisme né d'une évolution clinique particulièrement favorable. Si l'insuffisance rénale semble jugulée, le processus immunologique ne paraît pas éteint comme le prouve la persistance d'immunoglobuline et de fibrinogène dans les glomérules.

I - TYPE NOSOLOGIQUE DE LA NEPHROPATHIE :

Cette observation est celle d'une néphropathie glomérulaire d'évolution rapide marquée d'abord par un syndrome néphrotique avec hématurie puis par une hypertension artérielle d'allure maligne entraînant un accident neurosensoriel; enfin,

par une insuffisance rénale dont le cours semble évoluer défavorablement. Un tel ensemble évoque le diagnostic de "glomérulites subaigues malignes" ou "glomérulonéphrites rapidement progressives" (1). Ce type de néphropathie est souvent décrit de la même façon par différents auteurs : elle est plus fréquente chez l'homme que chez la femme et se révèle par un syndrome de néphropathie glomérulaire avec souvent un syndrome néphrotique accompagné d'un syndrome vasculaire préoccupant. La détérioration de la fonction rénale évolue rapidement, en quelques semaines ou quelques mois, vers une insuffisance rénale, mortelle en l'absence d'hémodialyse itérative. Cette évolution défavorable n'est pas toujours la règle et, dans la série de Harrison (15), chez 8 malades sur 21, la fonction rénale s'améliore partiellement ou complètement.

Cette entité est caractérisée par des lésions anatomiques particulières, elles sont diffuses atteignant tous les glomérules et marquées par une accentuation de la lobulation et une prolifération diffuse. Il existe parfois de nombreux polynucléaires dans les anses et surtout des croissants épithéliaux envahissant tout l'espace urinaire; certains sont récents et nécrotiques renfermant des hématies et de la fibrine, d'autres plus anciens sont fibreux. On remarque de nombreuses mitoses dans ces cellules épithéliales de la capsule de Bowman. Les lésions des tubes et de l'interstitium sont, elles aussi, importantes; en revanche, les lésions vasculaires sont minimes ou absentes.

On voit que, si dans notre observation les lésions se rapprochent de cet aspect elles en diffèrent quelque peu car elles n'ont ni leur diffusion, ni leur caractère homogène. Il existe, en effet, des lésions relativement variables d'un glomérule à l'autre et les croissants, bien que nombreux, n'occupent pas la totalité de l'espace urinaire. L'impression d'ensemble tirée de la microscopie optique est donc celle d'une glomérulite, certes sévère, mais pas "maligne" à proprement parler.

L'étude en immunofluorescence montre enfin un aspect très singulier. Il existe, en effet, une fixation de nombreux immuns sérums. La fixation du sérum antifibrinogène est particulièrement importante, là linéaire, ailleurs irrégulière, diffuse sur les pains à cacheter. Celle du sérum anti IgG est diffuse sur toutes les parois et adopte un aspect linéaire. Il existe aussi une fixation très importante du sérum anti B_1A B_1C, linéaire diffuse sur la plupart des anses, granuleuse sur certains. On est frappé par une importante fixation intercepillaire diffuse du sérum anti IgA. Un tel ensemble concorde mal avec ce que l'on pourrait attendre d'une néphropathie glomérulaire de cette sorte. Elle ressemble beaucoup à ce que l'on trouve dans le purpura rhumatoïde, affection que rien dans l'histoire clinique ne permet de rattacher à notre observation.

II - CAUSE ET MECANISME :

Un certain nombre de faits paraissent ici bien établis. Il y a tout lieu de croire que cette néphropathie glomérulaire est apparue au décours de l'accident traumatique et des complications infectieuses qui lui ont fait suite. On sait, en effet, qu'au moment de l'accident n'existaient ni protéinurie, ni insuffisance rénale, ni hypertension artérielle. Les premiers signes d'atteinte rénale sont apparus après plusieurs mois d'une suppuration intrapéritonéale, le début de l'abcès sous phrénique pouvant être daté de la fin du mois de juin 1968 et sa résolution du début du mois de septembre.

L'évolution de la glomérulonéphrite livrée à elle-même est rapidement défavorable. Elle est dominée d'abord par la sévérité du syndrome vasculaire et marquée ensuite par la rapide détérioration des fonctions rénales. La mise en oeuvre d'un traitement fibrinolytique et anticoagulant semble, à l'évidence, marquer un tournant dans cette évolution défavorable.

L'interprétation des faits est difficile. Il semble logique de retenir la filiation entre le foyer infectieux et la

survenue de la maladie rénale. Elle rappelle de nombreuses observations de la littérature où de façon analogue apparaît une néprhopathie glomérulaire prolifération au cours d'une suppuration prolongée ou d'une infection septicémique subaiguë à germes peu pathogènes. Il n'est pas rare de voir signaler l'apparition d'un syndrome de néphropathie glomérulaire au cours ou au décours de septicémies à staphylocoques (25) (2) (34) (49) (3) mais l'interprétation en est difficile en l'absence d'une étude attentive de l'histologie rénale. En 1960, RELANT et HARTROFT (32) publient une observation bien documentée de glomérulite aiguë prolifération diffuse au cours d'une septicémie à staphylocoques avec greffe valvulaire. En 1961, POWELL (29) signale, au cours de 40 septicémies à staphylocoques d'évolution létale, l'existence 24 fois de lésions glomérulaires; à côté de 8 observations de glomérulonéphrites focales de type embolique associant des lésions d'une partie du floculus et des lésions valvulaires adjacentes, il constate 16 cas de glomérulonéphrites diffuses : celles-ci sont faites de lésions endo-capillaires proliférations sévères avec présence de croissants. NYDAHL et HALL (27) notent, sur 50 cas de septicémies, la survenue 3 fois d'une insuffisance rénale. L'examen histologique, pratiqué 2 fois, montre dans un des cas un aspect de glomérulonéphrite aiguë prolifération analogue aux cas précédents. TU et Coll. (42) rapportent en 1969 deux observations de néphropathies glomérulaires aigues au cours d'endocardites à staphylocoques, qu'ils étudient en microscopie optique et électronique. La prolifération cellulaire endothéliale et les dépôts extramembraneux de matériel dense reproduisent l'aspect de la glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique habituelle.

Plus proche sans doute de notre sujet quant à leurs circonstances d'apparition, sont les observations récemment rapportées de néphropathies glomérulaires proliférations après suppuration prolongée chez des enfants hydrocéphales porteurs de valves de Holter (cf. tableau n° 9).

TABLEAU N° 9

REFEREN-CE	SEXE AGE	INFECTION	GERME	NEPHROPATHIE	HISTOLOGIE RENALE	EVOLUTION GENERALE	EVOLUTION RENALE
BLACK et Coll.	1 à 4 ans F	-Hydrocéphalie -Valve à 16 m. -Bactériémie chronique 2 ans ½	Staphylo blanc (coagulase négatif)	Hématurie Syndrome néphrotique	PBR à 3 ans ½: -Prolifération endothéliale; base épaissie, croissan. -I.F. : dépôts d'IgG.glob. + complément	Persistance du processus infectieux Décès	Parallèle à l'évolution de la bactériémie: réponse favorable aux antibiotiques au début; rechutes.
	14 mois à 3 ans ½ F	-Hydrocéphalie -Valve à 6 semaines -Bactériémie de 14 m. à 3 ans ½	Staphylo blanc (coagulase négatif)	Syndrome néphrotique à 2 ans ½	Autopsie : -Pyélonéphrite chronique -Glomérulonéphrite proliférative	Persistance du processus infectieux malgré l'ablation de la valve à 3 ans;décès	Favorable sous traitement symptomatique
STICKLER et Coll.	6 mois à 2 ans ½ F	-Hydrocéphalie -Valve à 6 m. -Bactériémie pendant 1 an	Staphylo blanc (coagulase négatif)	Oedèmes, hématurie,fièvre. Syndrome néphrotique à 21 m.	PBR à 2 ans ½: Glomérulonéphrite chronique	Ablation du shunt à 21 m. 8 m. plus tard : apyrexie totale	Favorable après ablation du shunt infecté
	2 à 4 ans F	-Hydrocéphalie -Valve à 2 ans -Bactériémie pendant 2 ans	Staphylo blanc (coagulase négatif)	Syndrome néphrotique à 3 ans ½		Ablation du shunt à 4 ans Apyrexie.Décès d'origine neurologique	Défavorable : apparition d'une hypertension artérielle sévère

TABLEAU N° 9 (Suite)

REFERENCE	SEXE AGE	INFECTION	GERME	NEPHROPATHIE	HISTOLOGIE RENALE	EVOLUTION GENERALE	EVOLUTION RENALE
	8 mois à 7 ans M	-Hydrocéphalie -Valve à 8 mois -Bactériémie de 8 mois à 7 ans	Staphylo blanc (coagulase négatif)	Syndrome néphrotique à 7 ans	PBR à 7 ans : -Prolifération diffuse, endothéliale et mésangiale -I.F. : dépôts IgM, IgG, complément, fibrine	Ablation du shunt à 7 ans Apyrexie	Favorable : fonction rénale normale et absence de protéinurie. 11 m. après l'ablation du shunt infecté
	2 mois à 8 ans F	-Hydrocéphalie -Valve à 7 semaines -Bactériémie de 3 ans ½ à 4 ans	Staphylo blanc (coagulase négatif)	Syndrome néphrotique Hématurie à 3 ans ½	PBR à 3 ans ½: Glomérulonéphrite subaiguë proliférative	Ablation du shunt Nouveau shunt à 4 ans Apyrexie	Favorable :fonction rénale normale mais protéinurie modérée à 8 ans ½
	12 j. à 1 an M	-Hydrocéphalie -Valve à 12 j. -Septicémie à 1 m. Rechute à 7 m.	Staphylo doré (coagulase positif)	Hématurie et protéinurie à 7 m.	Autopsie : Aspect histologique nor-	Ablation du shunt à 7 m. Décès à 12m.	Favorable:disparition de l'hématurie et de la protéinurie après ablation du shunt infecté
		-Hydrocéphalie -Valve à 10 ans -Bactériémie de 10 à 12 ans	Staphylo blanc (coagulase négatif)	Hématurie et protéinurie		Ablation du shunt Nouveau shunt réinfecté	Parallèle à l'évolution de bactériémie : régression des signes puis rechute

TABLEAU N° 9 (Suite)

REFEREN-CE	SEXE AGE	INFECTION	GERME	NEPHROPATHIE	HISTOLOGIE RENALE	EVOLUTION GENERALE	EVOLUTION RENALE
RAMES et Coll.	3 à 9 ans	-Hydrocéphalie -Valve à 3 ans -Bactériémie de 3 à 9 ans	Staphylo-blanc (coagu-lase né-gatif)	Hématurie à 6 ans Syndrome né-phrotique à 8 ans Insuffisance rénale pro-gressive	PBR itératives (3) à 6,8 et 9 ans : -Glomérulonéphrite membranoproliférative -M.élec.:dépôts granuleux et denses sur versant endothélial de basale	Ablation tardive du shunt à 9 ans Décès à 9 ans	Aggravation progressive
	3 à 7 ans M	-Hydrocéphalie -Valve à 3 ans -Bactériémie à 7 ans	Staphylo blanc (coagu-lase né-gatif)	Hématurie, protéinurie et insuffi-sance réna-le à 7 ans	PBR itératives (2) à 5 m.d' intervalle : -Glomérulonéphrite aiguë proliférative -M.élec.:dé-pôts granu-leux et denses sur versant endothélial de basale -I.F.: dépôts d'IgM, complé-ment et fibri-nogène (régres-sifs)	Ablation du shunt	Régression du syndrome de néphropathie glomérulaire et de l'insuffisan-ce rénale Amélioration de signes histolo-giques

T A B L E A U N° 9 (Suite)

REFEREN-CE	SEXE AGE	INFECTION	GERME	NEPHROPATHIE	HISTOLOGIE RENALE	EVOLUTION GENERALE	EVOLUTION RENALE
	15 à 16 ans M	-Hydrocéphalie -Valve à 15 ans -Bactériémie à 16 ans	Staphylo blanc (coagulase négatif)	Insuffisance rénale avec perte de sel	PBR à 16 ans Autopsie 2 m. plus tard : -Glomérulonéphrite aiguë proliférative -M.élec.:dépôts granuleux et denses sur versant endothélial de basale -I.F. : dépôts minimes de complément et de fibrinogène	Ablation du shunt Décès 2 m. plus tard dû à une cause neurologique	Amélioration sous traitement symptomatique Pas de modification des signes histologiques à l'autopsie

PBR : Ponction biopsie rénale
M. élec. : Microscopie électronique
I.F. : Immunofluorescence

Les premiers cas sont ceux de BLACK et Coll. (5) qui concernent deux jeunes enfants tous deux porteurs de valves de matière plastique dérivant le liquide céphalorachidien dans la veine jugulaire interne ou la veine cave supérieure. L'infection de la prothèse entraîne une bactériémie latente d'évolution chronique (plus de 2 ans dans l'un et l'autre cas). Le germe isolé par hémocultures est un staphylocoque blanc, peu pathogène; dans les deux cas apparaît une néphropathie glomérulaire; dans le premier, la ponction biopsie rénale montre l'existence d'une prolifération endo et extracapillaire prenant l'aspect d'une glomérulonéphrite lobulaire avec, en immunofluorescence, des dépôts d'IgG globuline et de complément; dans le second, l'autopsie trouve également des lésions de glomérulonéphrite proliférative.

A ces observations initiales font suite les deux publications de STICKLER et de RAMES. STICKLER et Coll. (40) observent 6 cas analogues réunis par des caractères communs; là encore, il s'agit de glomérulonéphrites compliquant des septicémies subaigues par suppuration de shunt ventriculo-auriculaire. Cinq fois, le germe en cause est un staphylocoque blanc, une fois, un staphylocoque doré. Le contrôle histologique est fait dans trois cas : il montre l'existence d'une glomérulonéphrite subaiguë proliférative endo et extracapillaire, d'aspect récent deux fois, plus ancien une fois. Dans un des cas, l'immunofluorescence montre des dépôts d'immunoglobulines, de complément et de fibrine. Au contraire des observations de BLACK, l'évolution est clairement influencée par la suppression du foyer infectieux. En effet, dans tous les cas est procédé à l'ablation ou au remplacement de la prothèse infectée associée à un traitement antibiotique prolongé. Chez trois malades, l'évolution est franchement favorable puisqu'on assiste à une amélioration ou à une guérison rapide de l'affection glomérulaire. STICKLER invoque à l'origine des lésions rénales l'existence d'un processus immunologique lésant le rein par le

truchement de complexes antigènes anticorps et non par le biais d'embols bactériens. RAMES et Coll. (31) en 1970 décrivent trois cas très comparables mais où l'étude de l'histologie rénale a été beaucoup plus précise, deux malades ayant subi des contrôles histologiques itératifs. La bactériémie à staphylocoques blancs s'est prolongée 6 ans dans un des cas, quelques mois dans les autres. Dans le premier, trois ponctions biopsies montrent une glomérulonéphrite membranoprolifération s'aggravant progressivement et non influencée par l'ablation tardive du shunt infecté. Dans les deux observations suivantes, il est fait état d'un aspect de glomérulonéphrite aiguë proliférative avec, en microscopie électronique, présence de matériel dense sur le versant endothélial de la membrane basale et, en immunofluorescence, de dépôts de fibrinogène et de complément minimes dans un ces cas, mais assez abondants dans l'autre. L'évolution favorable après ablation de la prothèse infectée est dûment vérifiée dans un des cas par une biopsie ultérieure. L. RAMES insiste, elle aussi, sur l'intervention très probable d'un conflit immunologique dans la genèse de la glomérulonéphrite.

Cette série d'observations, comme la nôtre, sont certes réunies par la précession d'une affection microbienne non streptococcique dans des lésions glomérulaires. Elles rappellent des travaux expérimentaux comme ceux de SPIRO (37), COCHRANE (6) et MANALIGOD (24) montrant que des enzymes bactériennes ou provenant d'extraits leucocytaires sont capables de léser les membranes basales glomérulaires.

L'étude plus attentive des observations détaillées plus haut montre pourtant de nombreuses différences avec la nôtre. Les lésions histologiques ne sont pas les mêmes : dans les cas de POWELL, les lésions, lorsqu'elles atteignent les glomérules, sont de type focal "embolique". Il y a toujours des lésions vasculaires. Les deux observations de TU sont rapidement

résolutives et on n'observe pas de croissants épithéliaux. Dans les glomérulites subaigues consécutives à l'infection chronique de valves ventriculaires, dans l'ensemble, les lésions histologiques sont différentes et l'ablation de la prothèse infectée en guérissant la septicémie entraîne le plus souvent la régression de la maladie glomérulaire alors que chez notre malade, le processus lésant le rein se poursuit alors que même que tout foyer infectieux a disparu depuis longtemps.

III - INFLUENCE DU TRAITEMENT SUR L'EVOLUTION :

Cette évolution est dissociée : en effet, si l'amélioration clinique est indiscutable dès la mise en oeuvre du traitement, il n'en est pas de même des lésions anatomiques; en particulier persistent, peu modifiés en immunofluorescence, de nombreux dépôts d'immunoglobulines et de fibrinogène.

Cette discordance peut être explicable à la lumière de certaines néphropathies expérimentales où l'on peut dissocier le dépôt de complexes immuns de la réaction inflammatoire secondaire, consécutive à un processus de coagulation locale.

1° - Expérimentalement, l'aggravation d'une lésion inflammatoire due initialement à un conflit antigène-anticorps, par un phénomène surajouté de coagulation locale est un processus très général dont l'expression a été démontrée in vitro comme in vivo (28) (38) (39) (36) (35) (33) (4) (18).

De nombreux arguments cliniques et expérimentaux démontrent l'existence de phénomènes comparables au cours de certaines glomérulonéphrites.

L'intervention d'un mécanisme immunologique dans plusieurs sortes de glomérulopathies expérimentales et humaines semble être affirmée par les travaux de DIXON qui distingue, sur des documents obtenus par immunofluorescence, deux types de

néphropathies : dans la néphrite de Masugi, due à l'injection d'un sérum hétérologue antirein, les anticorps antimembrane basale se fixent de façon linéaire et continue sur le versant endothélial des capillaires glomérulaires; la maladie du sérum, par contre, est liée au dépôt passif de complexes immuns qui se fixent sous une forme granuleuse discontinue sur le versant épithélial de la basale (8) (9) (43). A l'un et l'autre de ces types élémentaires peut faire suite une réaction inflammatoire proliférative et, à ce stade, les immuns sérums spécifiques montrent souvent, à côté d'immunoglobulines et de complément, la présence de dépôts de fibrine.

Dans les néphropathies humaines aussi, l'immunofluorescence a permis d'affirmer ce que suggérait la microscopie électronique (35). On peut parfois objectiver des dépôts de fibrine, toujours associés à des immunoglobulines et à du complément, dans les glomérulonéphrites aigues poststreptococciques (11) (21) (23) surtout à un stade précoce de leur évolution. Dans les glomérulonéphrites rapidement évolutives du type dit "subaigues malignes", la fixation de sérum antifibrinogène est parfois remarquablement importante. Elle se fait à la fois sur les lésions de nécrose fibrinoïde du floculus et sur la fibrine exsudée dans l'espace de Bowman au sein d'une intense prolifération épithéliale. Des dépôts de fibrine sont également notés dans le lupus érythémateux disséminé avec lésions prolifératives diffuses et dans le syndrome de Goodpasture (10) (30). La mise en évidence de produits de dégradation de la fibrine dans le sérum de malades atteints de divers types de glomérulopathies apporte un argument supplémentaire corroborant ces études morphologiques (41) (50).

2° - La part parfois prépondérante revenant aux dépôts de fibrine dans l'altération des fonctions rénales a été étudiée par VASSALLI et HUMAIR.

En 1963, VASSALLI et MAC CLUSKEY (45) montrent que la lésion spécifique de la néphropathie gravidique en immunofluorescence se résume à un dépôt de fibrine tapissant la face endo-membraneuse des capillaires glomérulaires, suffisant donc pour créer une insuffisance rénale. Des travaux expérimentaux vérifient que la fibrine à elle seule entraîne de graves altérations anatomiques et fonctionnelles des glomérules. VASSALLI, étudiant en microscopie électronique des lésions glomérulaires induites chez le lapin par une coagulation intravasculaire, obtient des altérations histologiques considérables, analogues à celles des glomérulites immunes (44). La gravité de la prolifération provoquée par la fibrine réside dans le développement de lésions de sclérose cicatricielle irréversible avec hyalinose du glomérule et croissants épithéliaux (46).

HUMAIR vérifie en microscopie optique et en immunofluorescence la similitude frappante des lésions histologiques obtenues dans les néphropathies glomérulaires succédant tant à une coagulation intravasculaire localisée qu'à un conflit immunologique (17).

3° - De ces études morphologiques découlent les tentatives de traitement par les anticoagulants dans les néphrites expérimentales puis humaines. C'est ainsi que VASSALLI, étudiant la néphrite de Masugi chez deux séries d'animaux, la seconde étant traitée préventivement par de la Warfarine (47) ou de la Coumadine (48), note l'absence complète, sous anticoagulants, de croissants épithéliaux et de sclérose glomérulaire. En revanche, l'étude du débit urinaire des protéines inchangé et l'importance égale en immunofluorescence des dépôts d'IgG dans les deux séries d'animaux, indiquent bien les limites du traitement anticoagulant qui reste sans effet sur le conflit immunologique lui-même. HUMAIR et collaborateurs (17) observant l'action préventive et curative de l'Héparine et de la

STREPTOKINASE dans la néphrite expérimentale de la souris aboutissent à des conclusions similaires. L'Héparine occupe une place à part dans le traitement préventif des néphropathies immunes car il semble que son mécanisme d'action soit double. En effet, elle possède à la fois une action anticoagulante et une action anticomplémentaire analysées par HALPERN et Collaborateurs (12) (13) (14). Sous héparine, l'effet du sérum néphrotoxique dans la néphrite de Masugi ne se traduit plus que par une protéinurie et une hématurie mineures et régressives avec, seulement, une prolifération endocapillaire modérée. Deux interprétations sont ici possibles : soit l'héparine agit essentiellement comme anticoagulant dans un phénomène d'Arthus, soit c'est à son action anticomplémentaire qu'il faut attribuer la prévention des lésions. Un lot témoin d'animaux traité par la Warfarine sodique ne semble pas protégé contre l'apparition des lésions destructives. Les conclusions diffèrent donc de celles de VASSALLI; on remarque cependant que ce dernier utilise des doses d'Antivitamines K très supérieures.

4° - Les premiers essais thérapeutiques sont ceux de LAGRUE et Collaborateurs (22) en 1966 qui rapportent une observation de glomérulonéphrite aiguë d'allure maligne dont l'évolution semble avoir été rendue favorable par l'héparinothérapie.

En 1968, KINCAID SMITH (20) publie trois observations de glomérulonéphrites rapidement évolutives, dont deux streptocciques, où un traitement anticoagulant obtient un résultat fonctionnel remarquable (tableau n° 10). La corrélation entre cette évolution favorable et la mise en oeuvre du traitement héparinique est suggérée par la réapparition des signes de détérioration au moment d'un arrêt momentané de la thérapeutique dans deux des cas. Dans un travail d'ensemble, KINCAID SMITH reprend l'étude en 1970 (19) du traitement anticoagulant dans divers types de néphropathies (15 au total). Cinq de ces

cas sont des glomérulites rapidement évolutives (cf. tableau n° 11). La durée minimale du traitement est de neuf mois. Les résultats sont bons mais on remarque que deux fois seulement une biopsie de contrôle a été faite, qui objective dans un cas une reprise du processus pathologique au bout d'un an, dans l'autre, un résultat satisfaisant avec aspect histologique normal. HERDMAN (16) entreprend un traitement similaire chez 13 enfants présentant une néphropathie glomérulaire; le diagnostic initial, les lésions histologiques étudiées au microscope optique et en immunofluorescence, les modalités et les résultats du traitement sont rassemblés dans le tableau n° 12. Il est intéressant de noter que dans quatre des cas améliorés par le traitement, l'immunofluorescence objective la disparition des dépôts de fibrine constatés au stade initial de l'affection et que, lorsque la maladie s'aggrave, les dépôts de fibrine persistent sur les préparations histologiques. CONTE et SUC (7) rapportent cinq tentatives de traitement de néphropathies glomérulaires graves par l'Héparine. L'analyse de deux de ces cas est intéressante (cf. tableau n° 13) : l'un et l'autre sont suivis par des biopsies rénales itératives mais sans étude en immunofluorescence; elles montrent une amélioration que l'on peut quantifier sur la diminution du pourcentage des croissants épithéliaux, la régression du débit urinaire des protéines et des hématies, l'augmentation des clearances glomérulaires. Dans tous les cas, l'héparinothérapie est entreprise au début de l'affection. Cinq tentatives, rapportées dans la même publication, de traitement entre le huitième et le vingt quatrième mois se soldent par des échecs.

En conclusion, nous pensons que les discordances de notre observation s'expliquent assez bien à la lumière de ce qui précède. L'amélioration très rapide au début du traitement est peut-être attribuable à la fibrinolyse par la STREPTOKINASE comme dans les expériences de HUMAIR. La régression de la prolifération cellulaire pourrait être interprétée comme

résultant essentiellement de l'action de l'héparine. La persistance de nombreuses immunoglobulines en immunofluorescence pose le problème de savoir si le processus immunologique se poursuit ou si elle ne témoigne que de lésions éteintes. La stabilité de la fonction rénale longtemps après l'arrêt de cette thérapeutique plaiderait en faveur de cette deuxième hypothèse.

-

TABLEAU N° 10

SEXE AGE	DIAGNOSTIC CLINIQUE	BIOPSIE INITIALE	TRAITEMENT	RESULTAT - EVOLUTION	BIOPSIE APRES TRAITEMENT
n° 1 M 48	G.N.A. poststreptococcique - Hématurie - Oèdèmes - Oligurie	G.N. proliférative diffuse sévère avec nécrose fibrinoïde et croissants	-Furosénide + prednisone + azathioprine -Dialyse péritonéale -Héparine 6 semaines puis phénindione + dipyridamole	→ pas de diurèse Héparine → reprise immédiate de la diurèse; arrêt momentané de héparine ⇒ détérioration transitoire de la fonction rénale Fonction rénale satisfaisante après 9 mois: urée:0,20 - créat.:13	Lésions glomérulaires prolifératives mineures 5 mois après le début
n° 2 F 14	G.N.A. poststreptococcique - Hématurie - Oedèmes - Oligurie	G.N. proliférative diffuse sévère avec nécrose fibrinoïde et croissants	-Héparine 1 mois et demi -Après 15 j, on ajoute cyclophosphamide et prednisolone	→ reprise de diurèse après 1 mois de traitement arrêt momentané ⇒ détérioration transitoire de la fonction rénale Fonction rénale satisfaisante après 2 mois: urée:0,40 - créat.:14	
n° 3 M 52	G.N. protéinurie, insuffisance rénale progressive avec oligurie	G.N. destructive floride avec nécrose fibrinoïde glomérulaire et artériolaire, et croissants	-Héparine 15 jours puis phénindione + dipyridamole -Azathioprine + prednisone	→ reprise rapide de la diurèse Persistance d'une insuffisance rénale modérée après 3 mois: urée : 0,40, créat. : 32	

TABLEAU N° 11

SEXE AGE	DIAGNOSTIC CLINIQUE	BIOPSIE INITIALE	TRAITEMENT	RESULTAT - EVOLUTION	BIOPSIE APRES TRAITEMENT
n° 1 M 50	G.N. subaiguë I.R. progressive en 1 an	G.N. sévère avec nécrose fibrinoïde	Héparine IV puis dipyridamole et phénindione pendant 1 an	Bon : créat. 40mg --> 20mg résultat maintenu après 1 an	
n° 2 F 16	G.N. subaiguë I.R. progressive	G.N. sévère avec nécrose fibrinoïde	Héparine IV puis dipyridamole et phénindione pendant 9 mois	Bon : créat. 35mg --> 16mg urée 1,40g --> 0,75g Amélioration maintenue après 9 mois	
n° 3 F 14	G.N.A. non résolutive	G.N.A. diffuse proliférative	Héparine IV puis dipyridamole et phénindione pendant 1 an	Bon tant que traitement maintenu. Clear.créat. : 70 ml/mn --> 120 ml/mn mais réaggravation lors de l'arrêt (clear.créat. 60 ml/mn ↗ de protéinurie	Reprise de l'activité du processus
n° 4 F 20	G.N.A. non résolutive I.R. progressive 3 mois après G.N.A. poststr.		Héparine IV	Bon : clear.créat. : 40 ml/mn --> 100 ml/mn recul 6 mois	
n° 5 F 39	G.N.A. non résolutive Hématurie - Protéinurie	G.N. proliférative, progressive avec début de lobulation	Dipyridamole et phénindione pendant 9 mois	Bon : disparition de l'hématurie et de la protéinurie Recul de 9 mois	Normale

TABLEAU N° 12

SEXE AGE	DIAGNOSTIC CLINIQUE	BIOPSIE INITIALE	TRAITEMENT	RESULTAT-EVOLUTION	BIOPSIE APRES TRAITEMENT
n° 1 M 15	S.N. corticorésistant	Lésions minimes - fibrose interstitielle I.F. : G,C,F négatifs	Héparine 4 mois ½ Prednisone 6 semaines	Pas d'amélioration créat. 11 mg → 12 mg prot. 20 g → 9 g/24h	Idem I.F. : idem
n° 2 M 14	G.N. chronique	Prolifération cellulaire - fibrose I.F. : G,C,F positifs	Héparine 2 mois	Aggravation créat. 9 mg → 8 mg prot. 0,6 g → 1,6g/24 h	Aggravation I.F. : idem
n° 3	G.N. subaiguë purpura rhumatoïde	Prolifération cellulaire ↗ de membrane basale I.F. : G,C,F positifs	Héparine 6 semaines	Pas d'amélioration créat. 9 mg → 10 mg prot. 2,3 → 2,2 g/j	Idem I.F. : idem
n° 4 M 9	G.N. subaiguë purpura rhumatoïde	Prolifération cellulaire ↗ de membrane basale I.F. : G,C,F positifs	Héparine 4 mois Warfarine 14 mois	Amélioration clear. insuline : 68 → 115 ml/mn prot. 7,4 g → 5,5 g/24 h.	Amélioration ? I.F. : G,C négatifs F positif
n° 5 M 15	Granulome de Wegener	Prolifération cellulaire - nécrose fibrinoïde I.F. : G,C,F positifs	Héparine 11 jours Azathioprine 8 jours Prednisone 5 jours	Amélioration créat. 32 mg → 21 mg prot. 5,2 g → 4,3 g/24 h.	
n° 6 M 11	G.N. hypo complémentaire	Prolifération cellulaire, lobulaire ↗ de membrane basale I.F. : G négatif C,F positifs	Héparine 3 mois ½ Warfarine 4 mois Prednisone-azathioprine 3 ans	Aggravation créat. 8 mg → 9 mg prot. 6,5 → 11,1 g/24 h.	Aggravation Plus de fibrose I.F. : idem

TABLEAU N° 12 (Suite)

SEXE AGE	DIAGNOSTIC CLINIQUE	BIOPSIE INITIALE	TRAITEMENT	RESULTAT-EVOLUTION	BIOPSIE APRES TRAITEMENT
n° 7 F 10	G.N. hypo complémentaire	Prolifération cellulaire, lobulaire ↗ de membrane basale I.F. : G,C,F positifs	Héparine 4 mois Warfarine 9 mois	Amélioration créat. 14 mg → 9 mg prot. 3 g → 0,8 g/24 h.	Amélioration I.F. : G,C,F négatifs
n° 8 F 11	G.N. hypo complémentaire	Prolifération cellulaire, lobulaire ↗ de membrane basale I.F. : G négatif C,F positifs	Héparine 4 mois	Amélioration ? créat. 7 mg → 8 mg prot. 2,5 mg → 2 g/24 h.	
n° 9 F 13	G.N. hypo complémentaire	Prolifération cellulaire, lobulaire ↗ de membrane basale I.F. : G négatif C,F positifs	Héparine 3 mois	Amélioration ? créat. 6 mg → 10 mg prot. 5 g → 2,8 g/24 h.	
n° 10 F 13	G.N. chronique	Prolifération cellulaire ↗ de membrane basale I.F. : G,C,F négatifs	Héparine 6 semaines	Aggravation créat. 31 mg → 70 mg prot. 8,2 g → 8,7 g/24 h.	
n° 11 F 9	G.N. subaiguë Cause inconnue	Prolifération cellulaire ↗ de membrane basale I.F. : G,C,F positifs	Héparine 4 mois Warfarine 10 mois	Bon créat. 26 mg → 7 mg prot. 4,2 mg → 0,16g/24 h.	Amélioration minime I.F. : G,F négatifs C positif

T A B L E A U N° 1 2 (Suite)

SEXE AGE	DIAGNOSTIC CLINIQUE	BIOPSIE INITIALE	TRAITEMENT	RESULTAT-EVOLUTION	BIOPSIE APRES TRAITEMENT
n° 12 F 10	G.N. subaiguë Cause inconnue	Prolifération cellulaire ↗ de membrane basale I.F. : G négatif C,F positifs	Héparine 4 mois	Amélioration créat. 28 mg → 9 mg prot. 10,9 g → 6,4g/24 h.	Aspect cicatriciel I.F. : G,C,F négatifs
n° 13 M 12	G.N.A.	Prolifération cellulaire ↗ de membrane basale I.F. : G,C,F positifs	Héparine 2 mois Warfarine 1 semaine	Bon créat. 5 mg → 5 mg prot. 0,2 mg → 0,1g/24 h.	Anomalies minimes I.F. : G,C,F négatifs

I.F. : Immunofluorescence
G. : IgG
C. : Complément
F. : Fibrine

TABLEAU N° 13

SEXE AGE	DIAGNOSTIC CLINIQUE	DATE PBR p.n.début en mois	DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	URINES		CLEARANCE CREATININE	COMPLEMENT C' C'3 C'1
				Protéines mg/mn	Hématies /mn		
17.F	G.N.A. streptococcique Anurie de 42 j 10 épurations extrarénales	H_2	G.N.A. diffuse très exsudative 50% de glomérules détruits 25% de croissants	+++	Macrosc.	5 ml/mn	47 80%
		H_3	80% de glomérules détruits 20% de glomérules normaux	6 mg/mn	100 000	15	48 76%
		H_4	20% de glomérules normaux Réaction interstitielle	4	10 000	40	54 100%
		H_{10}	20% de glomérules normaux Réaction interstitielle	0,8	10 000	35	50 100%
15.F	G.N.A. streptococcique postangineuse	H_3	G.N.A. très exsudative 25% de croissants Réaction interstitielle	4,5	Macrosc.	37	20 36%
		H_4	Amélioration +++ 20% de croissants Réaction interstitielle	0,7	100 000	35	52 100%
		H_9	Amélioration +++ 15% de croissants Réaction interstitielle	0	1 500	125	59 100%

C O N C L U S I O N

Description d'un cas de néphropathie ayant toutes les apparences d'une glomérulonéphrite subaiguë maligne, dont l'évolution a brusquement changé sous l'influence d'un bref traitement par l'HEPARINE et la STREPTOKINASE, complété ensuite par les Antivitamines K.

Les signes de malignité constatés avant traitement sont les suivants :

- syndrome néphrotique avec hématurie microscopique considérable,
- hypertension artérielle à 19/13, évoluant depuis quatre mois, avec fond d'oeil au stade IV et compliquée d'un accident labyrinthique,
- enfin, insuffisance rénale apparue depuis trois semaines, d'aggravation rapide, dont l'organicité est confirmée par l'étude histologique : la lésion responsable est une glomérulite proliférative endo et extracapillaire étendue à presque tous les floculus de la préparation. En immunofluorescence, on décèle de l'IgG, IgA et du complément de façon appréciable et une fixation particulièrement étendue du sérum antifibrinogène.

L'intensité des lésions conduit à entreprendre un traitement destiné à supprimer les dépôts de fibrine par l'HEPARINE et la STREPTOKINASE suivies par les Antivitamines K.

L'insuffisance rénale et le syndrome néphrotique rétrocèdent complètement dans les semaines qui suivent le début du traitement; l'hématurie microscopique et la protéinurie s'atténuent plus lentement sans disparaître complètement. La rétrocession progressive des lésions histologiques est suivie par cinq biopsies rénales.

Cette néphropathie avait toutes les apparences d'une glomérulonéphrite rapidement évolutive, de pronostic spontané, généralement défavorable à court terme. Elle est survenue au

décours d'un abcès sous-phrénique post-traumatique avec suppuration intrapéritonéale prolongée. Elle entre donc dans le cadre des néphropathies glomérulaires consécutives à des affections bactériennes à distance où n'intervient pas un germe spécialement néphritogène.

Les dépôts de fibrine intraglomérulaire, associés à la présence d'anticorps, semblent avoir joué un rôle pathogène. Ils ont, sans doute, contribué à aggraver les phénomènes inflammatoires non spécifiques.

Le recours à un traitement fibrinolytique a coïncidé avec une évolution spécialement heureuse. Une telle thérapeutique peut donc être envisagée lorsque les dépôts de fibrine sont florides et associés à une réaction inflammatoire intra et extracapillaire diffuse.

- - - - - -

Vu le Doyen,

Pr. LOYGNE

Vu le Président de Thèse,

Pr. RICHET

Vu et permis d'imprimer

Vu le Recteur,

M. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

I- BACANI R.A., VELASQUEZ F., KANTER A., PIRANI C.L., POLLAK V.E. - Rapidly progressive (non streptococcal) glomerulonephritis. Ann. Intern. Med. 69 463 1968.

2- BELL E.T. - Glomerular lesions associated with endocarditis Amer. J. Path. 8 639 1932.

3- BELL E.T. - Renal Diseases. Philadelphia Lea et Febiger p. 144 1947.

4- BETTEX-GALLAND M., LUSCHER E.P., SIMON G., VASSALLI P. - Induction of viscous metamorphosis in human blood platelets by other means than Thrombin. Nature 200 1109 1963.

5- BLACK J.A., CHALLACOMBE D.N., OCKENDEN B.G. - Nephrotic syndrome associated with bacteraemia after shunt operation for hydrocephalus. The Lancet 2 291 1965.

6- COCHRANE C.G., UNANUE E.R., DIXON F.J. - A role of polymorphonuclear leucocytes and complement in nephrotoxic nephritis. J. Exp. Med. 122 99 1965.

7- CONTE J., MIGNON-CONTE M., MOREAU G., SUC J.M. - Les "antiinflammatoires" ont-ils une efficacité réelle dans le traitement des néphropathies glomérulaires. Act. Néphrol. Hôp. NECKER 313 1970.

8- DIXON F.J. - The pathogenis of glomerulonephritis. Amer. J. Med. 44 493 1968.

9- DIXON F.J., FELDMAN J.D., VASQUEZ J.J. - Experimental glomerulonephritis. The pathogenis of a laboratory model ressembling the spectrum of human glomerulonephritis. J. Exper. Med. 113 899 1961.

IO- DUNCAN D.A. - Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis Report of six cases and study of the renal lesion by the fluorescent antibody technique and electron microscopy. Ann. Intern. Med. 62 920 1965.

II- HADLEY W.K., ROSENAU W. - Study of human Renal disease by immunofluorescent Methods. Arch. Path. 83 342 1967.

I2- HALPERN B., LAGRUE G., BARIETY J., FRAY A. - Recherche sur les néphrites hétéroimmunes expérimentales. Prévention par les agents immunosuppresseurs et par certains anticoagulants. Pathol. Biol. 15 373 1967.

I3- HALPERN B., LAGRUE G., FRAY A., MORARD J., MILLIEZ P. - Sur le traitement des néphropathies expérimentales par l'héparine. Presse Méd. 73 57 1965.

I4- HALPERN B.N., LAGRUE G., MILLIEZ P., MORARD J.C., FRAY A. - Inhibition remarquable par l'héparine de la néphropathie hétéroimmune expérimentale. C.R. Soc. Biol. 158 2297 1964.

I5- HARRISON C.V., LAUGHRIDE L.W., MILNE M.D. - Acute oliguric renal failure in acute glomerulonephritis and polyarteritis nodosa. Quart. J. Med 33 39 1964.

I6- HERDMAN R.C., EDSON J.R., PICKERING R.J., FISH A.J., MARKER S., GOOD R.A. - Anticoagulants in renal disease in Children. Amer. J. Dis. Child. 119 27 1970.

I7- HUMAIR L., POTTER E.V., KWANN H. - The role of fibrinogen in renal disease. J. Lab. Clin. Med. 74 60 1969.

I8- KATZ, UNANUE, DIXON. - Induction of intravascular coagulation and focal tissue necrosis in rat by administration of anticonnective tissue antibodies. Amer. J. Path. 53 835 1968.

I9- KINCAID SMITH P. - Dipyridamole and anticoagulants in renal disease due to glomerular and vascular lesions; a new approach to therapy. Med. J. Australia 1 145 1970.

20- KINCAID SMITH P., SAKER B.M., FAIRLEY K.P. - Anticoagulants in "irreversible" acute renal failure. The Lancet 2 1360 1968.

2I- KOFFLER D., PARONETTO F. - Immunofluorescent localisation of immunoglobulins complement and fibrinogen in human diseases Acute, subacute and chronic glomerulonephritis. J. Clin. Invest. 44 1665 1965.

22- LAGRUE G., HALPERN B., SAMARCQ P., BARIETY J., MEYER Ph. MILLIEZ P. Bases Immunologiques de l'héparinothérapie des glomérulonéphrites subaigues anuriques. Med. Hygiène 24-57 1966.

23- Mc CLUSKEY R.T., VASSALLI P., GALLO G., BALDWIN D.S. - An immunofluorescent study of pathogenic mechanisms in glomerular diseases. N. Eng. J. Med. 274 695 1966.

24- MANALIGOD J.R., KRAKOWER S.A., GREENSPON S.A. - Glomerular changes induced by extra renal foci of inflammation and by polymorphonuclear cell lusates. Amer. J. Pathol. 56 533 1969.

25- MENDELL T.H. - Staphylococcal septicemia. Arch. Intern. Med. (Chicago) 63 1068 1939.

26- MEYRIER A., DEVERGIE A., LEROUX-ROBERT C., SRAER J.D., RICHET G. - Néphropathies glomérulaires traitées par les anticoagulants. Evolution particulière en immunofluorescence suivie par biopsies rénales itératives. J. Urol. Néphrol. 78 738 1972.

27- NYDAHL B.C., HALL W.H. - Treatment of staphylococcal infection with nafcillin with a discussion of staphylococcal nephritis. Ann. Intern. Med. 63 27 1965.

28- OPIE E.L. - Pathogenis of the specific inflammatory reaction of immunized animals (Arthus phenomenon). J. Immunol. 9 259 1924.

29- POWELL D. - Non suppuratives lesions in staphylococcal septicaemia J. Path. Bact. 82 141 1961.

30- PROSKEY. - Goodpasture's syndrome. A report of five cases and review of the litterature. Amer. J. Med. 48 162 1970.

31- RAMES L., WISE B., GOODMAN J.R., PIEL C.F. - Renal disease with staphylococcus albus bacteremia : a complication in ventriculoatrial shunts. JAMA 212 1671 1970.

32- RECANT L., HARTROFT W.C. - C P C Staphylococcal sepsis and acute renal failure. Amer. J. Med. 28 430 1960.

33- ROBBINS J., STETSON C.A. - An effect of antigen antibody interaction on blood coagulation. J. Exp. Med. 109 1 1959.

34- SHIRGER A., MARTIN W.J., NICHOLS D.R. - Micrococcal bacteremia without endocarditis : clinical data and therapeutic consideration in 109 Cases. Ann. Intern. Med. 47 39 1957.

35- SIMON G., CHATELANAT F. - Fibrine et fibrinoïde dans les glomérulopathies. Path. et Microbiol. 26 191 1963.

36- SKJORTEN F. - On the nature of hyaline microthrombi. Acta. Path. Microbiol. Scandinav. 73 489 1968.

37- SPIRO R.G. - Studies on the renal glomerular basement membrane. Nature of the carbohydrate units and their attachment to the peptide portion. J. Biol. Chem. 242 1923 1967.

38- STETSON C.A. - Similarities in the mechanisms determining the Arthus and Schwartzman phenomena. J. Exp. Med. 94 347 1951.

39- STETSON C.A. - Studies on the mechanisme of the Schwartzman phenomenon. J. Exp. Med. 93 489 1951.

40- STICKLER G.B., SHIN M.H., BURKE E.C. - Diffuse glomerulonephritis associated with infected ventriculoartrial shunt. New. Eng. J. Med. 279 1077 1968.

4I- STIEHM E.R., TRYGSTAD C.W. - Split products of fibrin in human renal disease. Amer. J. Med. 46 774 1969.

42- TU W.H., SHEARN M.A., LEE J.C. - Acute diffuse glomerulonephritis in acute staphylococcal endocarditis. Ann. Intern. Med. 71 335 1969.

43- UNANUE E.R., DIXON F.J. - Experimental glomerulonephritis. Immunologie events and pathogenic mechanisms. In Advances in Immunology vol. 6 p. 1. Edited by Dixon and Humphrey New York 1967.

44- VASSALLI P. , SIMON G., ROUILLER C. - Election microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation. Amer. J. Pathol. 43 579 1963.

45- VASSALLI P., MORRIS R.H., Mc CLUSKEY R.T. - The pathogenic role of fibrin deposition in the glomerural lesions of toxemia of pregnancy. J. Exp. Med. 118 467 1963.

46- VASSALLI P., Mc CLUSKEY R.T. - The coagulation process and glomerular disease. Amer. J. Med. 39 179 1965.

47- VASSALLI P., Mc CLUSKEY R.T. - The pathogenic role of the coagulation process in rabbit Masugi nephritis. Amer. J. Pathol. 45 653 1964.

48- VASSALLI P., Mc CLUSKEY R.T. - The pathogenic role of fibrin deposition in immunologically induced glomerulonephritis. Ann. New York Acad. Sc. 16 1052 1964.

49- WAISBREN B.A., ABBOUD F. - Bacteremia due to coagulase positive staphylococcus aureus. Ann. Intern. Med. 52 643 1960.

50- WARDLE E.N., TAYLOR G. - Fibrin breakdown products and fibrinolysis in renal disease. J. Clin. Path. 21 140 1968.

- - - - - -